

На правах рукописи



Прохорова Полина Евгеньевна

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА КАРБОНИЛПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3-ТИАДИАЗОЛА

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Екатеринбург – 2010

Работа выполнена на кафедре технологии органического синтеза ГОУ ВПО «УГТУ–УПИ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор
Моржерин Юрий Юрьевич

Официальные оппоненты – доктор химических наук, профессор
Вацадзе Сергей Зурабович
(химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва)

кандидат химических наук,
Ширинян Валерик Зармикович
(Институт органической химии РАН
им. Н.Д. Зелинского, г. Москва)

Ведущая организация – Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского

Защита состоится 17 мая 2010 года в 15⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д212.285.08 в ГОУ ВПО «УГТУ–УПИ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: г. Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус, ауд. Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УГТУ-УПИ.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, Екатеринбург, К-2, ул. Мира, 19, УГТУ-УПИ, ученому секретарю диссертационного совета университета, тел. (343)3754574, факс (343)3754135, e-mail: tpos@mail.ustu.ru

Автореферат разослан 16 апреля 2010 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
ст. науч. сотр., кандидат химических наук

Поспелова Т.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Азот- и серусодержащие гетероциклические соединения занимают одно из важнейших мест в органической химии, они успешно применяются в медицине, сельском хозяйстве, технике и других областях деятельности человека. В последнее десятилетие все большее внимание уделяется экологически чистым технологиям в агрокомплексе и биологически обоснованным методам борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур.

Актуальность темы данного диссертационного исследования обусловлена все возрастающей потребностью в решении задач, связанных с поиском соединений, обладающих различными видами биологической активности и являющихся основой для создания новых препаратов, позволяющих решать многие вопросы сохранения и увеличения урожая сельскохозяйственных культур. Особое место занимают в связи с этим активаторы системной приобретенной устойчивости (СПУ) растений, среди них выделяют два уже используемых синтетических активатора СПУ растений *бион* и *тиадинил*, в состав которых входит 1,2,3-тиадиазольный цикл.

Следует отметить, что «истинные» активаторы СПУ должны иметь низкую или даже нулевую фунгицидную активность, что делает значимым изучение фунгицидной активности для поиска активаторов СПУ. Таким образом, синтез новых производных 1,2,3-тиадиазола и исследование их свойств является актуальной задачей. Характерными направлениями превращений 1,2,3-тиадиазолов являются термические перегруппировки и трансформации. Направления этих трансформаций в значительной степени зависят от природы заместителей в гетероцикле и их взаимного расположения. Наряду с этим одной из центральных задач органической химии является поиск корреляций структура – свойства, которые расширяют наши представления о взаимосвязи строения соединения с его реакционной способностью и биологической активностью.

Цель работы: поиск доступных путей синтеза и модификации 4-карбонил-1,2,3-тиадиазолов, исследование их трансформаций и перегруппировок, выявление факторов, влияющих на химические и биологические свойства производных 1,2,3-тиадиазола.

Реализация поставленной цели возможна при решении следующих проблемных задач:

- разработка новых методов получения и модификации на основе перегруппировок и трансформаций производных 1,2,3-тиадиазола;
- введение в структуру тиадиазольного цикла «фармакофорных» групп, вызывающих фунгицидную активность;
- создание необходимого массива производных 1,2,3-тиадиазола для проведения количественного анализа структура – фунгицидная активность,
- а также поиск других возможных направлений применения производных 1,2,3-тиадиазола.

Научная новизна. В ряду 1,2,3-тиадиазолов обнаружен новый тип трансформации с участием четырех атомов боковой цепи и потерей молекулы азота, приводящий к образованию производных фурана, содержащих тиаамид-

ную группу, предложен механизм этой трансформации.

Синтезирована новая гетероциклическая система 5,6-дигидро-[1,2,3]тиадиаоло[5,4-е][1,4]оксазепин-8(4Н)-она внутримолекулярной циклизацией эфиров 5-гидроксиэтиламино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты. Установлено, что наличие заместителя (метильной, хлорметиленовой группы) у атома углерода гидроксиэтильного фрагмента не приводит к внутримолекулярной переэтерификации и образованию семичленных циклов.

Исследовано влияние полярности растворителя на направление обратной перегруппировки 5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карботиоамидов в 5-амино-4-тиоацетил-1,2,3-тиадиазол. Установлено, что равновесие сдвинуто в сторону карботиоамидов, полярные растворители увеличивают долю тиокетона.

В результате биологических испытаний синтезированных веществ подтверждена целесообразность поиска новых биологически активных соединений в ряду 1,2,3-тиадиазолов.

Практическая значимость. Предложены простые методики синтеза недоступных ранее 1,2,3-тиадиазолов и 1,2,3-триазолов, среди которых обнаружены вещества, обладающие фунгицидной активностью на уровне используемых в настоящее время в сельском хозяйстве препаратов.

На основе проведенного количественного анализа структура – фунгицидная активность для синтезированных 1,2,3-тиадиазолов и 1,2,3-триазолов составлены уравнения QSAR для следующих штаммов грибов: *Verticillium dahliae* – вертициллезный вилт хлопчатника, *Fusarium oxysporum cucumerinum* – корневая гниль огурцов, *Gibberella zeae* – фузариоз колоса пшеницы. В результате установлено, что у 1,2,3-тиадиазолов за фунгицидную активность отвечают топологические дескрипторы, в то время как у 1,2,3-триазолов основную роль играют электронные дескрипторы.

В результате работы выявлено два тиадиазола, которые являются активаторами СПУ на уровне известных препаратов при низких концентрациях.

На основе 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегида разработаны методы синтеза: нитронилнитроксильных радикалов, интересных с точки зрения магнитных и оптических свойств; а также бензо-15-краунов-5, содержащих 1,2,3-триазольный цикл с тиокарбамоильной группой, которые, как было показано, могут выступать в качестве экстрагентов α -аминокислот.

Апробация работы. Основные материалы диссертации опубликованы в 4 статьях в ведущих научных журналах, а также в 6 статьях в научных сборниках. Результаты работы доложены на 15 конференциях: Scientific Advances in Chemistry: Heterocycles, Catalysis and Polymers as Driving Forces – 7th International Seminar (Ekaterinburg, Russia 2004), Всероссийском смотре-конкурсе «Эврика-2005» (Новочеркасск, 2005); 20th International Congress Heterocyclic Chemistry (Palermo, Italia, 2005); XV, XVI, XVIII и XIX Российских молодежных научных конференциях «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2005, 2006, 2008 и 2009); VIII, IX, X, XI и XII Молодежных школах-конференциях по органической химии (Казань 2005, Москва 2006, Уфа, 2007, Екатеринбург 2008, Суздаль 2009); 2nd International

Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry, Salice Terme (Pavia, Italy, 2007); XXIIIrd European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (Antwerpen, Belgium, 2008); XVI Уральской международной конференции молодых ученых по приоритетным направлениям развития науки и техники (Екатеринбург, 2009).

Структура и объем диссертации: диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка используемой литературы, включающего 200 наименований, трех приложений, изложена на 159 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Применение 1,2,3-тиадиазолов (аналитический обзор литературы)

Первая глава содержит обзор литературных данных по применению 1,2,3-тиадиазолов в медицине, сельском хозяйстве и технике. В результате анализа литературных данных установлено, что в основном фунгицидная активность исследовалась для 5-карбонилпроизводных 1,2,3-тиадиазолов, в то время как практически отсутствуют данные для 4-карбонилпроизводных, что делает более актуальным их изучение. Наличие наряду со свободной гидроксильной группой карбонильной в виде сложноэфирной, амидной изменяет полярность молекулы, улучшая профиль фунгицидной активности. Известно, что введение галогенов усиливает фунгицидную активность, а введение в структуру 1,2,3-тиадиазольного цикла винильного фрагмента повышает его сродство с фитогормонами этиленового ряда. Данная диссертационная работа посвящена поиску путей получения 1,2,3-тиадиазолов, содержащих функциональные группы, повышающие уровень активности.

2. Синтез и функционализация производных 4-карбонил-1,2,3-тиадиазола

Во второй главе представлен синтез исходных 1,2,3-тиадиазолов, их функционализация по известным методикам с целью создания массива соединений для передачи на испытания биологической активности в университет Нанакай г. Тяньзинь, КНР.

Также в этой главе представлены исследования химических свойств 4-этоксикарбонил-, -кето- и -формил-1,2,3-тиадиазолов.

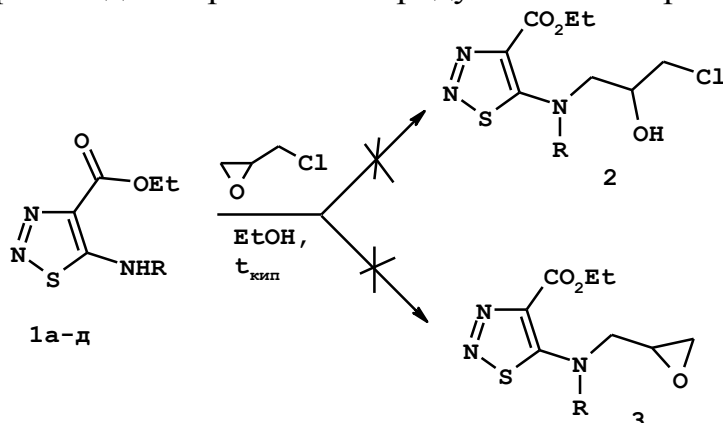
2.1. Модификация эфиров 1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты

2.1.1. Реакции 5-амино-1,2,3-тиадиазолов с эпихлоргидрином

С целью модификации 1,2,3-тиадиазолов, а именно введения «фармакофорной» свободной гидроксильной группы нами была использована реакция алкилирования 5-амино-1,2,3-тиадиазолов **1** эпихлоргидрином. Выбор такого алкилирующего агента основан на том, что молекула эпихлоргидрина содержит два активных центра для нуклеофильной атаки: атом хлора в реакциях замещения и оксирановый цикл в реакциях присоединения.

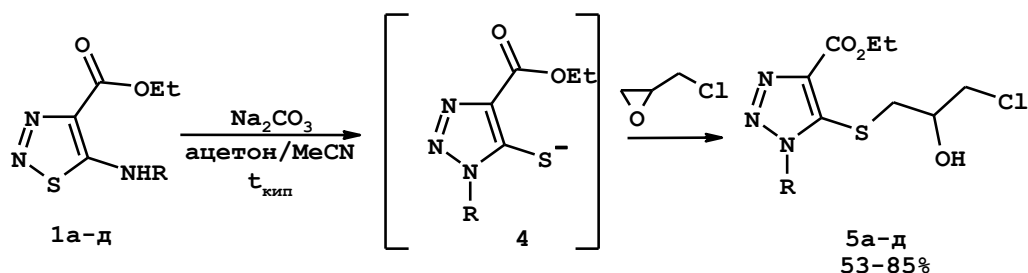
Известно, что в присутствии основания 5-амино-1,2,3-тиадиазолы претерпевают перегруппировку Димрота с образованием 1,2,3-триазольного цикла,

поэтому мы проводили реакцию тиadiaзолов **1** с эпихлоргидрином в условиях кипячения реагентов в спиртовом растворе без основания. Однако в таких условиях реакции не происходит образование продуктов алкилирования **2** или **3**.



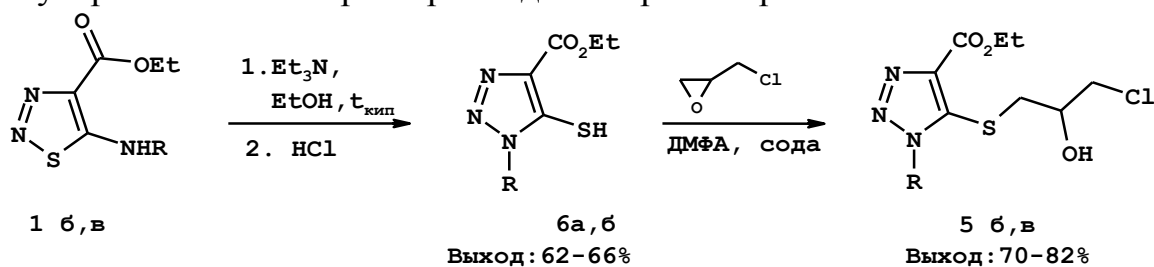
R (a-д): -Ph (a), -C₆H₄-4-Me (б), -C₆H₄-4-OMe (в), -CH₂Ph (г), -NH₂ (д).

При проведении данной реакции в ацетоне с добавлением основного реагента (Na₂CO₃) тиadiaзолы претерпевают перегруппировку Димрота с образованием триазольного цикла, затем происходит нуклеофильное присоединение эпихлоргидрина с раскрытием оксиранового цикла к тиолу **4** и образованием 5-(2-гидрокси-3-хлор-1-сульфанил)-1,2,3-триазолов **5a-д** с выходом 53-85%.



R: -Ph (a), -C₆H₄-4-Me (б), -C₆H₄-4-OMe (в), -CH₂Ph (г), NH₂ (д).

Строение продукта доказано с помощью спектральных методов анализа. Так, в спектре ЯМР ¹H продуктов **5** имеется дублет в области 5,25 м.д., характерный для свободной OH-группы; к 3-хлор-2-гидроксипропильной группе отнесены мультиплет СН-группы при 3,66 м.д., дублет метиленовых протонов при атоме хлора в области 3,36 м.д., два дублета дублетов метиленовых протонов при атоме серы при 2,94-3,15 м.д. Масс-спектры продуктов также подтвердили факт, что идет реакция нуклеофильного присоединения, – проявился пик молекулярного иона и характерный для хлора набор изотопных сигналов.



б: R: -C₆H₄-4-Me (a), -C₆H₄-OMe (б)

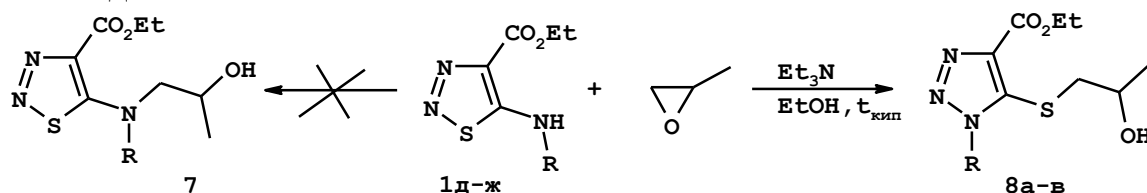
Образование 1,2,3-триазольной структуры гетероцикла **5** было подтверждено встречным синтезом. А именно, в результате кипячения 5-амино-1,2,3-

тиадиазолов **1** в спирте в присутствии триэтиламина в течение 2 часов и последующей их обработки 6N соляной кислотой выделены 5-меркапто-1,2,3-триазолы **6** с выходом 62-66%, которые затем проалкилировали эпихлоргидрином в ДМФА в присутствии соды.

Таким образом, показано, что в основных условиях алкилирование 5-амино-1,2,3-тиадиазола **1** эпихлоргидрином проходит без сохранения тиадиазольного цикла, а приводит исключительно к продуктам перегруппировки Димрота с образованием алкильных производных 5-меркаптопроизводных 1,2,3-триазола **5**. Для исследования биологической активности наработан ряд 1,2,3-триазолов, содержащих 3-хлор-2-гидроксипропильную группу **5**.

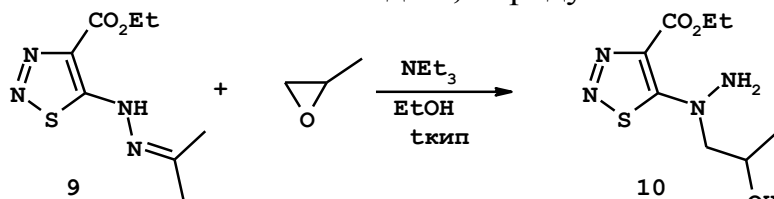
2.1.2. Реакции 5-амино-1,2,3-тиадиазолов с пропенноксидом

Также нами была предпринята попытка алкилирования этилового эфира 5-ариламино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилата **1** пропенноксидом. Реакцию проводили в кипящем спиртовом растворе с добавлением двукратного избытка пропенноксида. Показано, что в этих условиях образование нового продукта **7** не происходит. Такой же результат был получен и при увеличении соотношения реагентов до 1:5.



R: $-\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{OEt}$ (**1e**, **8a**), $-\text{C}_6\text{H}_4-3-\text{Me}$ (**1ж**, **8б**), NH_2 (**1д**, **8в**). Выход: 80%

Однако при внесении в реакционную среду основания, как и в случае алкилирования эпихлоргидрином, идет перегруппировка Димрота. При этом 5-амино-1,2,3-тиадиазол **1** трансформируется в промежуточный 5-меркапто-1,2,3-триазол **4**, который в дальнейшем взаимодействует с пропенноксидом с образованием этилового эфира 1-арил-5-(2-гидроксипропилсульфанил)-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты **8**. Выход **8a,б** продуктов составляет 80%.



Выход: 75%

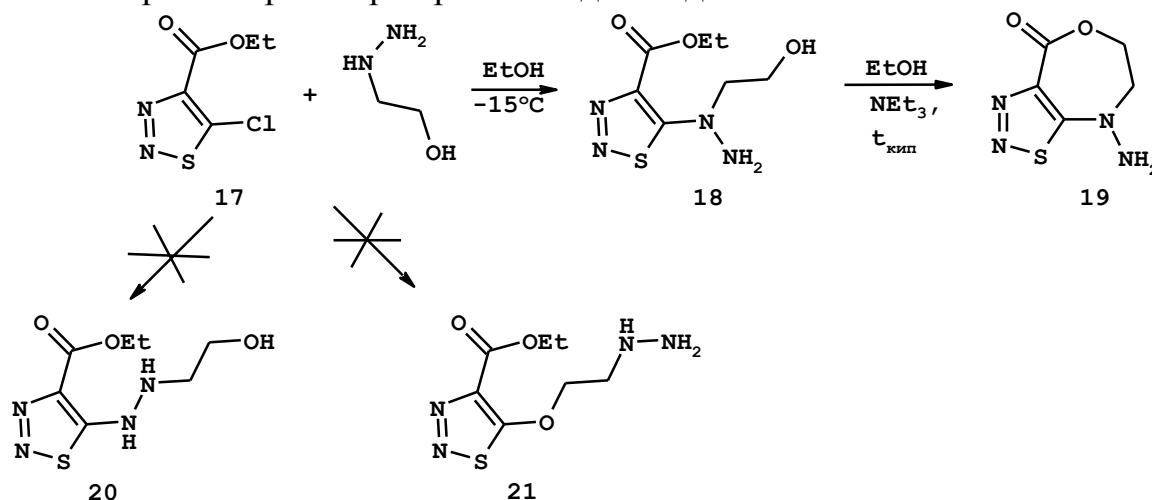
Гидразоны **9**, в отличие от аминов и гидразина, ведут себя по-другому. Нами было установлено, что алкилирование гидразона **9** двукратным избытком пропенноксида при кипячении в спирте в течение 2 часов и в присутствии триэтиламина приводит к образованию индивидуального соединения, в спектре ЯМР ^1H которого наблюдались сигналы: сложноэфирной группы, 2-гидроксипропильного фрагмента и метильной группы в виде дублета при 1,26 м.д. Кроме того, в спектре был зафиксирован уширенный двухпротонный синглет при 6,02 м.д., который мы отнесли к протонам аминогруппы. Наличие аминогруппы в соединении подтверждено и данными ИК-спектроскопии. Сиг-

налы изопропилиденового фрагмента в спектре отсутствовали. На основании этих данных продукту реакции была приписана структура **10**.

Таким образом, нами подтверждено, что алкилирование 5-амино-1,2,3-тиадиазолов **1** пропенксидом, как и в случае с эпихлоргидрином, идет в основных условиях и при этом 1,2,3-тиадиазольный цикл претерпевает перегруппировку Димрота, в то время как 5-гидразино-1,2,3-тиадиазол **9** в аналогичных условиях вступает в реакцию с сохранением тиадиазольной структуры.

2.1.3. Синтез конденсированной системы тиадиазоло[5,4-е][1,4]оксазепин

С целью поиска путей синтеза 1,2,3-тиадиазолов со свободной гидроксильной группой в боковой цепи цикла нами была проведена реакция нуклеофильного замещения атома хлора в 5-хлор-1,2,3-тиадиазоле **17** на гидразиноэтанол в спиртовом растворе при охлаждении до -15°C .



Наличие в структуре гидразиноэтанола трех нуклеофильных центров давало основание предполагать протекание реакции в нескольких направлениях: по первичному **20**, вторичному атому азота **18** или гидроксильной группе **21**. В результате эксперимента установлено, что замещение проходит по вторичному атому азота с образованием продукта **18**. Так, в спектре ЯМР ^1H тиадиазола **18** наблюдались уширенные сигналы при 6,10 и 4,82 м.д., отнесенные соответственно к амино- и гидроксильной группам.

Наличие в структуре 1,2,3-тиадиазола **18** сложноэфирной, гидроксильной и аминогруппы открывает синтетические возможности получения новых гетероциклических систем. Действительно, в дальнейшем при кипячении гетероцикла **18** в этаноле в присутствии трехкратного избытка триэтиламина из реакционной массы выделили индивидуальное соединение, в спектре ЯМР ^1H которого присутствуют сигналы этиленового фрагмента и первичной аминогруппы, но отсутствуют квартет и триплет, характерные для сложноэфирной группы. Отсутствие этильной группы также подтвердили данные масс-спектрометрии. Нами была предложена структура 4-амино-5,6-дигидро-[1,2,3]тиадиазоло[5,4-е][1,4]оксазепин-8(4Н)-она **19**. Результаты рентгеноструктурного анализа также подтвердили образование неизвестной ранее гетероциклической системы – [1,2,3]тиадиазоло[5,4-е][1,4]оксазепин. Установлено, что такая конденсирован-

ная система имеет практически плоскую структуру, из плоскости выходит только атом углерода С(6) (рис.1).

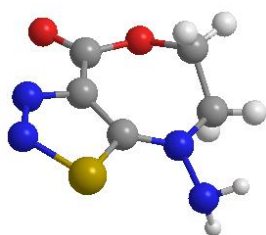
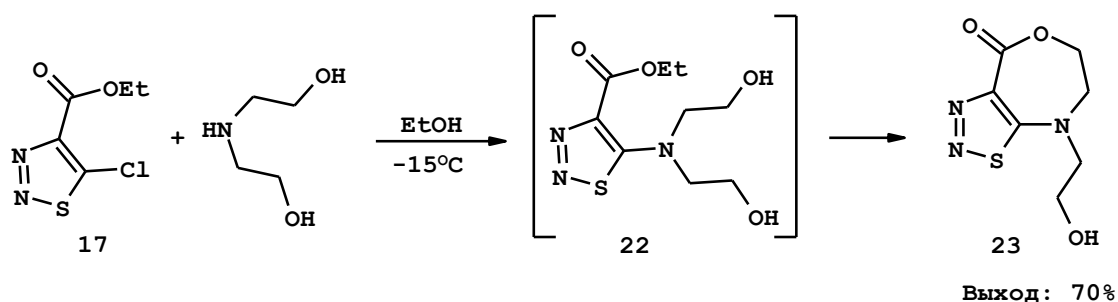


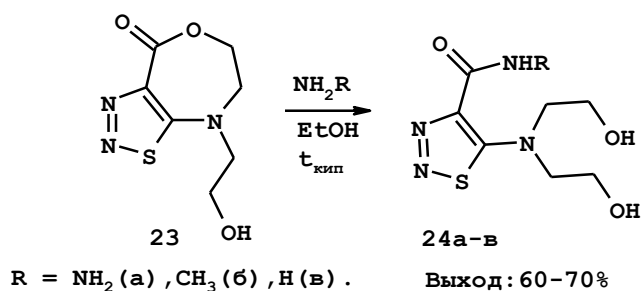
Рис. 1. Строение соединения **19** по данным РСА

Следующим этапом работы было изучение реакции нуклеофильного замещения хлора в тиadiaзоле **17** на диэтаноламин. Реакцию проводили в аналогичных условиях в спиртовом растворе при охлаждении до -15°C . В отличие от взаимодействия соединения **17** с гидразинэтанолом в данном случае продукт **22** нуклеофильного замещения оказывается высокореакционноспособным и быстро подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием лактон **23** с выходом 70%.



При изучении стабильности оксазепинового цикла **23** установлено, что даже при длительном нагревании в щелочном растворе он не подвергается гидролизу.

Однако при кипячении в растворе таких нуклеофилов, как гидразин, аммиак, метиламин, происходит разрушение оксазепина с образованием соответственно гидразида **24а**, метиламида **24б** и амида **24в**. В случае взаимодействия с гидразингидратом в качестве растворителя использовали этанол. Разрушение цикла **23** было подтверждено с помощью спектроскопии ЯМР ^1H продуктов реакции.



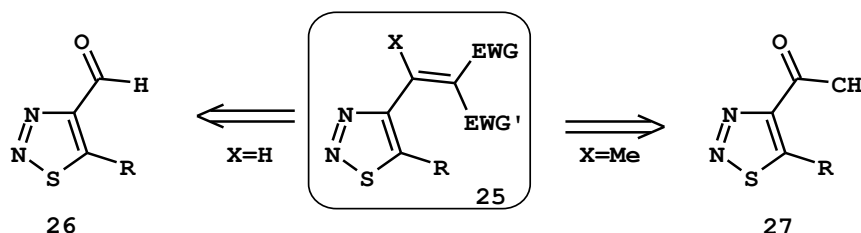
Нами также была исследована способность к внутримолекулярной переэтерификации 1,2,3-тиадиазола **10** и гидроксипропил-2 производных 1,2,3-триазолов **5** и **8**. Реакции проводили при кипячении в этаноле в присутствии триэтиламина. Установлено, что в случае соединений **8** и **10** реакция не идет, а в случае 1,2,3-триазолов **5** были выделены 5-меркапто-1,2,3-триазолы **6**, структура которых установлена с помощью спектра ЯМР ^1H . В этих условиях 3-хлор-2-гидроксипропильный заместитель отщепляется от гетероцикла **5**.

Таким образом, нами впервые обнаружена реакция внутримолекулярной переэтерификации в ряду 1,2,3-тиадиазолов с образованием новой гетероцик-

лической системы [1,2,3]тиадиазоло[5,4-е][1,4]оксазепина, строение которой доказано с помощью методов спектроскопии ИК, ЯМР, масс-спектрометрии и РСА. Исследована стабильность лактона **23**. Установлено, что наличие заместителя (метильной, хлорметиленовой группы) у атома углерода гидроксиэтильного фрагмента препятствует внутримолекулярной переэтерификации и образованию семичленных циклов.

2.2. Модификация 1,2,3-тиадиазолов с формильной (кето) группой

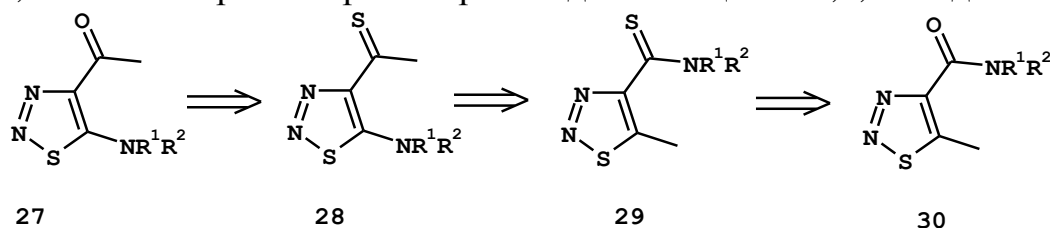
Известно, что введение в 1,2,3-тиадиазольный цикл кето- или формильной группы расширяет возможности его модификации. Так, в результате реакций конденсации можно получить винильные заместители у 1,2,3-тиадиазола, которые, как показано в первой главе, способны усиливать биологическое действие тиадиазольного цикла.



С целью синтеза 4-винил-1,2,3-тиадиазолов нами предложена ретросхема, в которой в качестве синтонов для синтеза 1,2,3-тиадиазолов, содержащих в положении 4 цикла двойную связь C=C **25**, выбраны 4-формил- и 4-ацетил-1,2,3-тиадиазолы **26** и **27**, которые, вступая в реакцию конденсации с СН-активными соединениями, могут привести к целевым продуктам **25**.

2.2.1. Синтез 4-тиоацетил-производных 1,2,3-тиадиазолов. Обратимая перегруппировка N-замещенных 4-карботиоамидов 5-метил-1,2,3-тиадиазола

1,2,3-Тиадиазолы, содержащие в положении 4 ацетильную группу, практически не описаны в литературе. В основном соединения такого типа получают по методу Вольфа, что и определяет малый набор заместителей, и соответственно, небольшое разнообразие производных 4-ацетил-1,2,3-тиадиазола.



Для синтеза новых замещенных 4-ацетил-1,2,3-тиадиазолов **27** нами предложена ретросинтетическая схема исходя из амидов 5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **30**, которая включает в себя перегруппировку 4-тиокарбамоил-1,2,3-тиадиазола **29** в изомерный 4-тиоацетил-1,2,3-тиадиазол **28**, с последующим гидролизом тиокетогруппы.

В литературе описана равновесная перегруппировка такого типа. В отличие от этих данных об образовании равновесной смеси

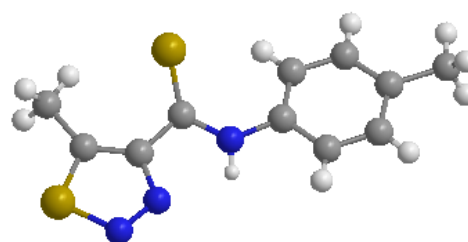
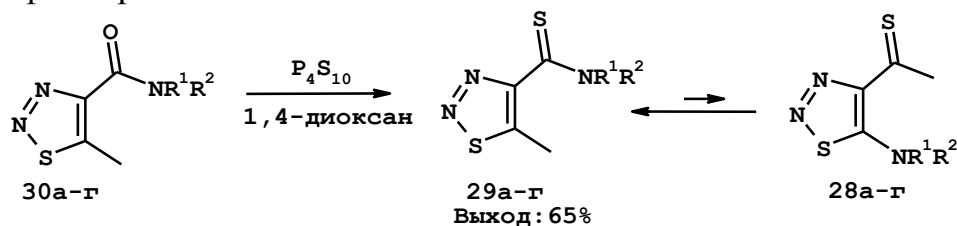


Рис. 2. Строение молекулы соединения **29a** по данным РСА

изомеров при тионировании амидов 5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **30** выделены индивидуальные тиаамиды **29а-г**, структура которых установлена с помощью спектральных методов и РСА (рис. 2). Изомерный продукт **28** не зафиксирован.



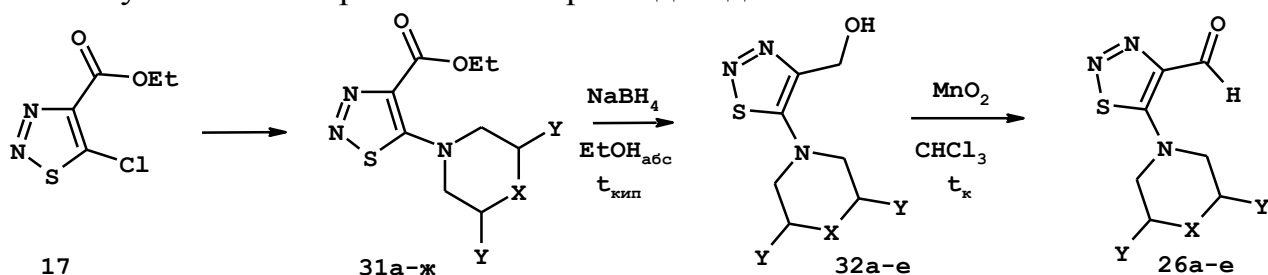
$\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-4 (a)}$, C_6H_5 (б), $\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$ (в), $\text{R}^1, \text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ (г).

С целью выявления изомерного тиокетона **28** нами исследовано влияние растворителя и температуры на устойчивость тиаамидов **29**. Обнаружено, что в полярных растворителях наблюдается равновесие изомеров **28** и **29** с преобладанием тиаамидной формы, на их соотношение температура и время протекания процесса не влияют.

Таким образом, можно сделать вывод, что образование изомерного 4-тиоацетил-1,2,3-тиадиазола **28** в условиях реакции тионирования носит обратимый равновесный характер; с увеличением полярности среды возрастает доля изомерного тиокетона **28**. Тиаамиды **29** оказались устойчивыми при кипячении в воде и выделить целевые 4-ацетил-1,2,3-тиадиазолы **27** не удалось.

2.2.2. Свойства 4-формил-1,2,3-тиадиазолов

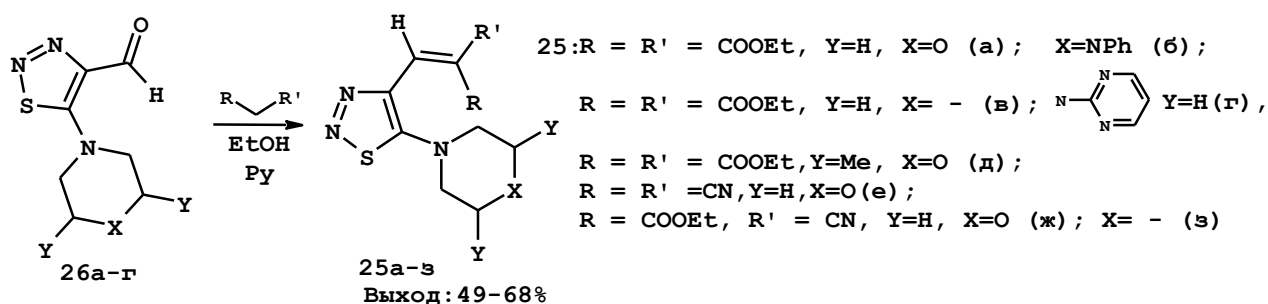
Для достижения поставленной цели и получения 4-формил-1,2,3-тиадиазолов **26** мы использовали описанные реакции: нуклеофильное замещение хлора в 5-хлор-1,2,3-тиадиазоле **17** на циклические диалкиламины, восстановление сложноэфирной функции и окисление гидроксиметильной группы в мягких условиях с образованием карбальдегидов **26а-е**.



$\text{X}=\text{O}, \text{Y}=\text{H}$ (а); $\text{X}=\text{NPh}, \text{Y}=\text{H}$ (б); $\text{X}=-, \text{Y}=\text{H}$ (в); $\text{X}=\text{N}-\text{pyridine}, \text{Y}=\text{H}$ (г),
 $\text{X}=\text{O}, \text{Y}=\text{Me}$ (д), $\text{X}=\text{NC}_6\text{H}_4\text{OMe-4}, \text{Y}=\text{H}$ (е), $\text{X}=\text{CH}_2\text{Ph}, \text{Y}=\text{H}$ (ж)

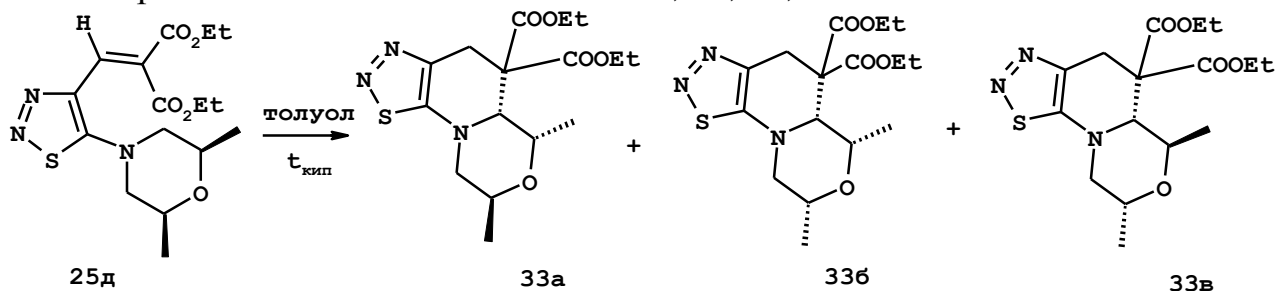
2.2.3. Синтез и свойства 4-винил-1,2,3-тиадиазолов

Из опубликованных в литературе данных известно, что 4-винил-1,2,3-тиадиазолы проявляют разнообразную биологическую активность. Синтез новых 4-винил-1,2,3-тиадиазолов **25** проводили по известной методике – конденсацией Кневенагеля альдегидов **26** с СН-активным диэтиловым эфиром малоновой кислоты, малондинитрилом и циануксусным эфиром:



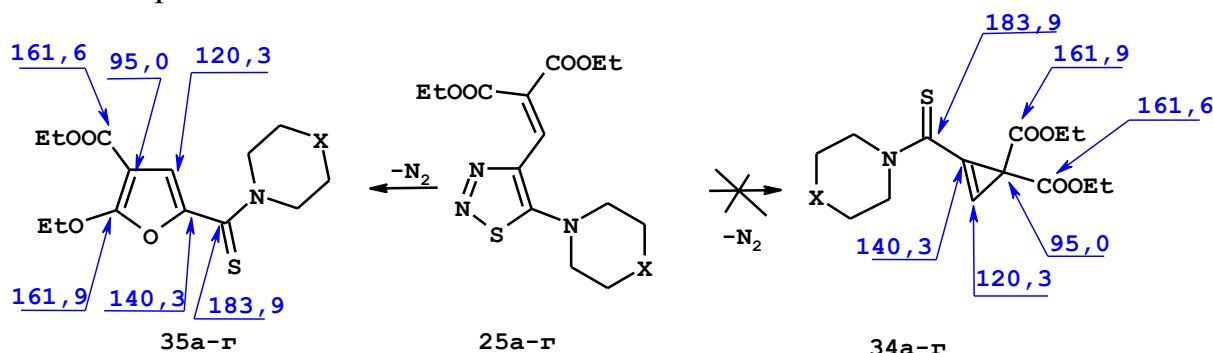
2.2.3.1. Циклизация 4-винил-5-диметилморфолино-1,2,3-тиадиазола по механизму *трет-амино-эффекта*

Реакции, протекающие по механизму *трет-амино-эффекта*, являются малоизученной областью в органическом синтезе гетероциклов. Нами установлено, что при кипячении производных 4-винил-1,2,3-тиадиазола **25д** в толуоле происходит циклизация с образованием новой гетероциклической системы диэтилового эфира 6,8-диметил-5а,6,8,9-тетрагидро[1,2,3]тиадиазола[4',5':5,6]пиридо[2,1-с][1,4]оксазин-5,5(4Н)-дикарбоновой кислоты **33** в виде трех диастереоизомеров **33а:33б:33в** в соотношении 1,0:1,3:0,7.



2.2.3.2. Трансформация 4-винил-1,2,3-тиадиазолов в фуран-4-карботиоамиды

Так как синтез конденсированной гетероциклической системы **33** представляет интерес для исследования химических и биологических свойств, с целью изучения возможности протекания обнаруженной нами циклизации мы исследовали реакционную способность 4-винил-1,2,3-тиадиазолов **25а-г** в *о*-ксилоле при 80°C.



X=O (а); X=NPh (б); X= - (в), N₂-C₄H₃N₂ (г).

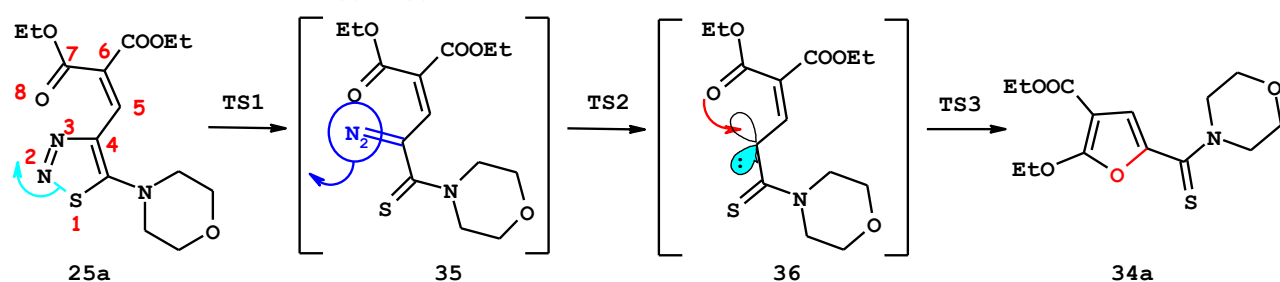
По данным элементного анализа и масс-спектрометрии, установлено, что в таких условиях вещества **25а-г** претерпевают трансформацию с потерей молекулы азота. Спектр ЯМР ¹H продукта похож на спектр исходного соединения,

но отличается небольшим сдвигом сигналов метиленовых групп циклического диалкиламина и метинового протона. Поскольку в спектре ЯМР ^{13}C продукта реакции обнаружен сигнал при 183,9 м.д., отнесенный нами к тиоамидной группе, для описания строения продукта реакции можно предположить две структуры как циклопропен **34**, так и фуран **35**. Кроме того, наблюдались два очень близких сигнала карбоксильных групп при 161,6 и 161,9 м.д. Сигнал при 95,0 м.д., по нашему мнению, следует отнести к sp^3 гибридизованному атому пропенного цикла, а не к C(3) в фуране.

Окончательно доказать структуру исследуемого вещества удалось благодаря данным РСА (рис.3), который подтвердил, что в ходе реакции образуется ранее не описанная трансформация нового типа тиadiaзола в фуран **34**.

Таким образом, впервые нами было установлено, что продукты конденсации 4-формил-1,2,3-тиadiaзола и малонового эфира **25a-g** трансформируются при нагревании в *o*-ксилоле с образованием фурана-5-карботиоамидов **34** с потерей молекулы азота.

Можно предположить три возможных механизма для данной трансформации. Первый механизм (I): на первой стадии раскрывается 1,2,3-тиadiaзольный цикл с образованием соответствующего диазосоединения **35**, затем отщепляется молекула азота, а на последнем этапе происходит атака карбена **36** атомом кислорода и образование фуранового цикла. Согласно механизму I протекает последовательный разрыв $S_{(1)}-N_{(2)}$, $N_{(3)}-C_{(4)}$ связей и образование новой связи $C_{(4)}-O_{(8)}$.



Второй механизм (II): из исходного тиadiaзола идет элиминирование молекулы азота (одновременный разрыв связей $S_{(1)}-N_{(2)}$ и $N_{(3)}-C_{(4)}$ или ступенчато вначале разрыв связи $N_{(3)}-C_{(4)}$, затем отщепление молекулы азота) с формированием сначала карбена **36**, а затем фурана **34**.

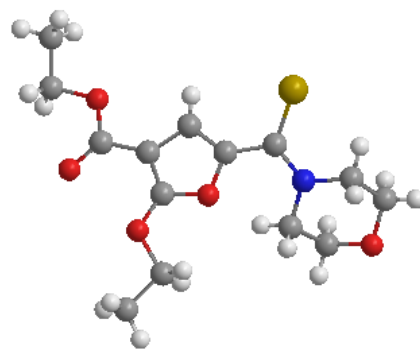
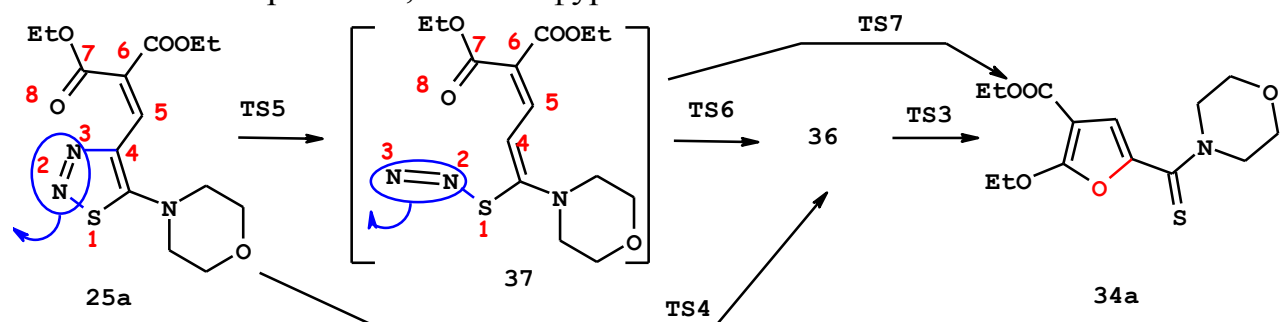
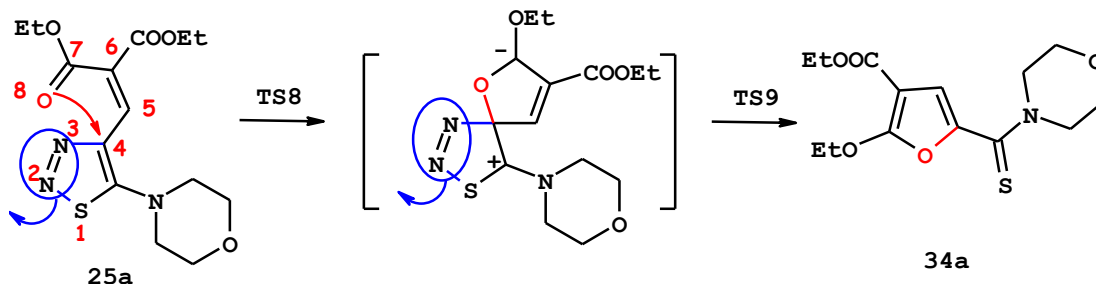


Рис. 3. Строение молекулы соединения **34a** по данным РСА

Третий механизм (III) – это так называемый синхронный механизм, при котором имеет место одновременная атака атома углерода C₍₄₎ атомом кислорода O₍₈₎ и отщепление молекулы азота с образованием фурана **34a**.



С целью выявления наиболее вероятного механизма исследуемого процесса нами были построены поверхности потенциальной энергии при изменении длин связей. Все расчеты выполнены в программе GAUSSIAN03W с помощью полуэмпирического метода AM1 и метода теории функциональных плотностей DFT. Значимые стационарные точки, такие как исходное вещество, интермедиаты, переходные состояния и продукты, были оптимизированы с использованием метода B3LYP/6-31G(d).

Нами рассчитана поверхность потенциальной энергии, построенная по координатам реакции: на одной оси изменение связи N-C, на другой – связи N-S. Из данных этой поверхности видно, что отщепление молекулы азота по синхронному механизму II, когда одновременно рвутся сразу две связи C-N и N-S, протекает с высоким энергетическим барьером.

При разрыве связи между атомами серы и азота с образованием диазосоединения **35** преодолевается относительно небольшой энергетический барьер в 34,11 ккал/моль, но для дальнейшего превращения в карбен **36** необходима дополнительная энергия в 28,00 ккал/моль. Общий энергетический барьер составляет 62,11 ккал/моль. С другой стороны, раскрытие тиadiaзольного цикла может протекать при разрыве связи N-C, давая азосульфид **37**, с большим барьером в 48,09 ккал/моль. Следует отметить, что энергии продуктов раскрытия тиadiaзольного цикла соизмеримы. Однако дальнейшее образование карбена **36** происходит значительно легче из азосульфида **37** и общий барьер реакции в этом случае оказывается меньшим (48,09 ккал/моль).

Мы также рассчитали поверхность данной реакции в следующих координатах: на одной оси увеличение связи N-C, на другой изменение связи C-O. Показано, что одновременный выброс молекулы азота и образование связи кислород-углерод энергетически не выгодно, поскольку энергия переходного состояния в этом случае составляет 76,78 ккал/моль. Наиболее вероятный путь реакции достигается при элиминировании молекулы азота из тиadiaзола с образованием карбена **36**, который преобразуется в фурановый цикл (механизм II). Энергетический барьер такого взаимодействия составляет 29,15 ккал/моль. Лимитирующей стадией процесса является циклизация карбена в фуран. На рис. 4 приведена сравнительная характеристика предложенных механизмов.

Расчеты DFT подтвердили, что наиболее вероятен следующий ход реакции: сначала происходит образование карбена при отщеплении молекулы азота

через азосульфид **37**, а затем протекает лимитирующая стадия – атака карбена **36** атомом кислорода O₍₈₎ и образование фурана **34**.

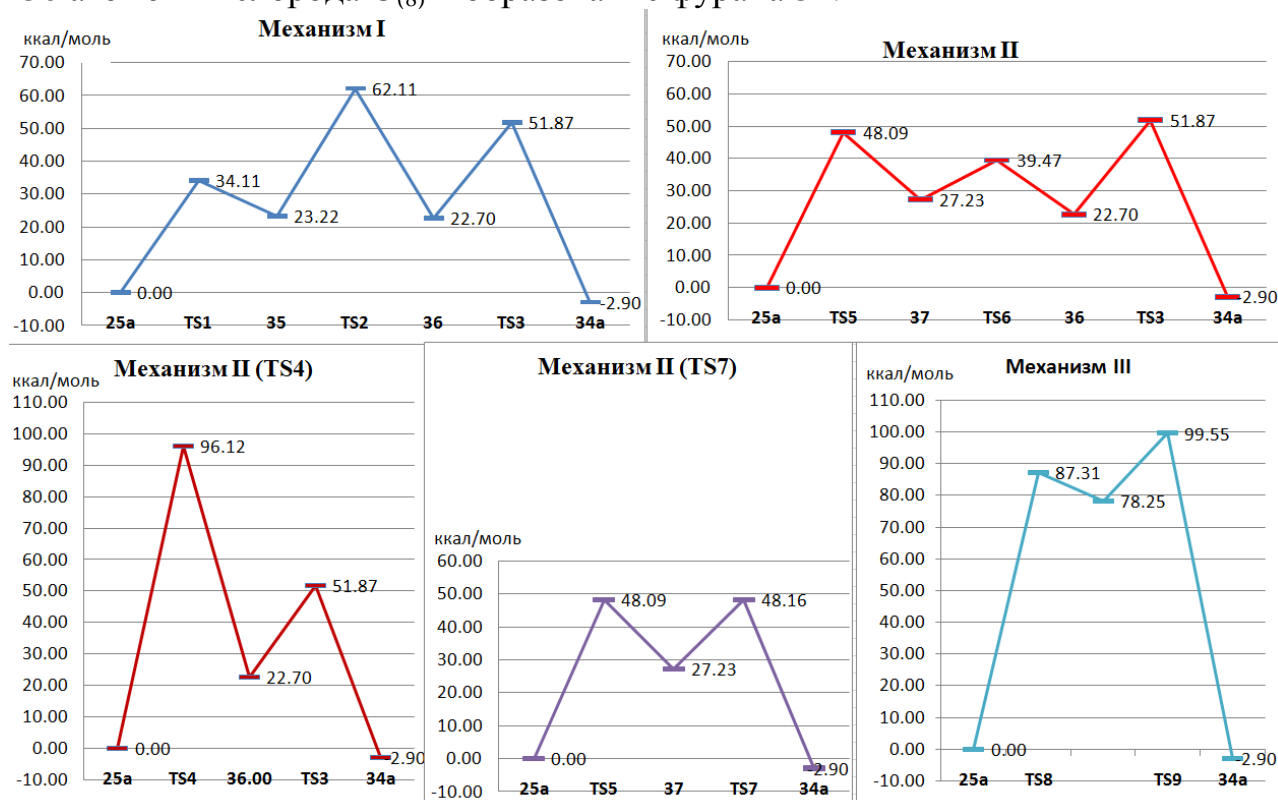
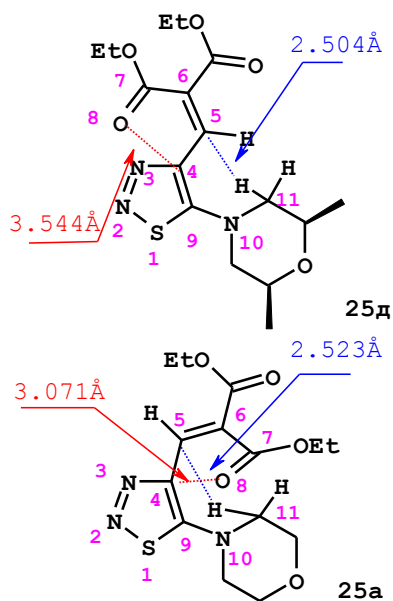


Рис. 4. Сравнительная характеристика предложенных механизмов трансформации 1,2,3-тиадиазола **25a** в фуран **34a**



Для выявления различия в протекании термической трансформации 1,2,3-тиадиазолов **25a-г** и **25д** нами была проведена сравнительная характеристика геометрии тиадиазола **25a** и **25д**. Геометрия структур была оптимизирована в программе GAUSSIAN 03W методом DFT B3LYP/6-31G*. Показано, что в соединении **25д** двойная связь в положении 4 5-диметил-морфолино-1,2,3-тиадиазола находится в конформации *s*-транс, а в соединении **25a** – в конформации *s*-цис.

Различное расположение двойной связи относительно диалкиламиногруппы в тиадиазольном цикле связано со стерическим влиянием двух метильных групп в фрагменте для соединения **25д**. Вследствие этого для данного соединения наблюдается близкое расположение

экваториального атома водорода H₍₁₂₎ у α-углеродного атома C₍₁₁₎ диметилморфолиновой группы к двойной связи в положении 4 тиадиазольного цикла. Расстояние между атомами углерода C₍₅₎ и водорода H₍₁₂₎ (2,504 Å) меньше суммы вандерваальсовых радиусов (2,95 Å). Расстояние между C₍₅₎ и C₍₁₁₎ равно 3,20 Å, угол C₍₁₁₎ - H₍₁₂₎ - C₍₅₎ составляет 17°, сумма вандерваальсовых радиусов двух атомов углерода (метиленового и метинового) равна 3,50 Å. Из литературных данных известно, что внутримолекулярное взаимодействие C₍₁₁₎-H₍₁₂₎...π(C₍₅₎=C₍₆₎) в орто-винилзамещенных N,N-диалкиланилинах является бла-

гоприятным фактором для миграции водорода и последующей циклизации по механизму *трет-амино-эффекта*. Для соединения **25a** расстояние между такими атомами несколько больше: расстояние между C₍₅₎...H₍₁₂₎ равно 2,523, между C₍₅₎...C₍₁₁₎ – 3,41 Å, угол C₍₁₁₎ - H₍₁₂₎ - C₍₅₎ составляет 14,2°. Следует также отметить, что атом кислорода O₍₈₎ одной из карбоксильных групп для соединения **25a**, вследствие *s*-цис конформации двойной связи, оказывается сближенным с атомом углерода C₍₄₎ тиadiaзольного цикла (расстояние между O₍₈₎ и C₍₄₎ равно 3,071 Å), что является благоприятным для трансформации тиadiaзольного цикла с элиминированием азота (сумма вандерваальсовых радиусов атома кислорода и углерода (ароматического) равна 3,40 Å). Для соединения **25д** расстояние между O₍₈₎ и C₍₄₎ равно 3,544 Å.

Таким образом, можно сделать вывод, что основным фактором, определяющим направление реакции, в данном случае является стерическое влияние метильных групп в морфолиновом фрагменте и *s*-транс-конформация винильной группы по отношению к заместителю в положении 5 гетероцикла. При отсутствии стерического фактора направление реакции будет определять процесс элиминирования молекулы азота из тиadiaзольного цикла.

3. Количественный анализ структура – фунгицидная активность производных 1,2,3-тиadiaзола

Для выявления количественной зависимости структура – активность нами был получен массив производных 1,2,3-тиadiaзола и передан на испытания фунгицидной активности в университет Нанкая, г. Тяньзинь, КНР. Фунгицидная активность исследовалась на следующих объектах: *Cercospora beticola* – церкоспороз сахарной свеклы (А), *Fusarium oxysporum cucumerinum* – корневая гниль огурцов (С), *Cercospora rachidicola* – церкоспороз арахиса (D), *Alternaria solani* – альтернариоз, или сухая пятнистость (зональная пятнистость) томата (F), *Gibberella zeae* – фузариоз колоса пшеницы (G), *Physalospora piricola* – черный рак яблони (I), *Botrytis cinerea* – серая гниль огурцов (L), *Sclerotinia sclerotiorum* – склероциальная гниль рапса (N), *Pellicularia sasakii* – ризоктониозная корневая гниль риса (T), *Colletotrichum lagenarium* – антракноз арбуза (U), *Verticillium dahliae* – вертициллезный wilt хлопчатника (AF), *Phytophthora infestans* – фитофтороз картофеля (AK).

Из представленных на рис. 5 экспериментальных данных испытаний биологического действия видно, что активность соединений различается как по спектру, так и по величине. 1,2,3-Тиadiaзол **12д** проявляет высокие показатели фунгицидной активности для ряда объектов исследования. При обработке растений тиadiaзолом **12в** наблюдалось 100%-ное исчезновение некротических пятен в случаях *Pellicularia sasakii* на рисе и *Colletotrichum lagenarium* на арбузе.

Поиск биологически активных соединений в последнее время становится с каждым годом актуальнее. Существует несколько подходов в выявлении таких веществ: с одной стороны – это тотальный скрининг синтезированных соединений, с другой – прогнозирование на основе описания количественной и качественной зависимости биологической активности от структуры (QSAR).

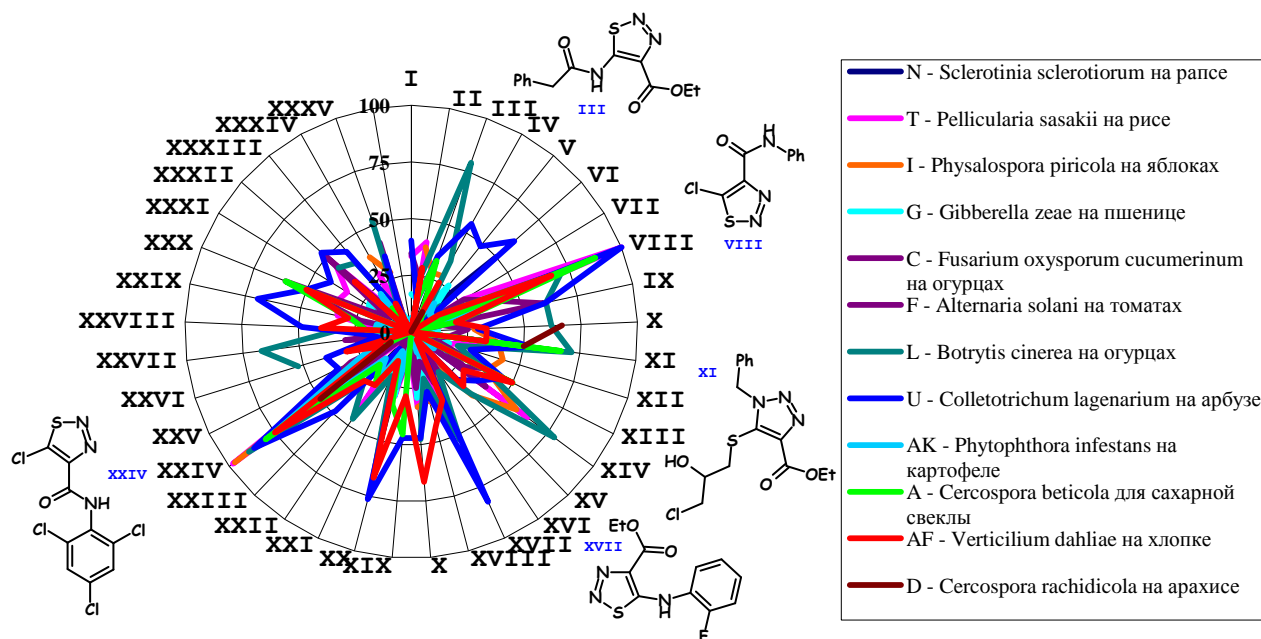


Рис. 5. Данные биологической активности

Целью нашего исследования было на основании созданной в данной работе библиотеки соединений выявить зависимость активность-структура. Поскольку заранее не известно, какие именно молекулярные параметры (дескрипторы) должны быть использованы в предсказании того или иного вида активности, для каждого соединения нами было исследовано 62 дескриптора различных типов: элементарные, топологические, геометрические, электронные, физико-химические. Они были определены с использованием квантово-химических пакетов GAUSSIAN 03W, а также программы DRAGON.

При разработке модели QSAR нами также применялся метод перекрестного оценивания (cross-validation). Согласно этому методу все исходные данные по биологической активности 1,2,3-тиадиазолов (исходная выборка) были поделены на так называемую обучающую и контрольную выборки. Обучающая выборка использовалась для получения искомого регрессионного уравнения. Затем, на основе полученного уравнения, делался расчет активности для молекул, которые вошли в контрольную выборку. Таким образом, именно на основе данных для контрольной выборки можно сделать вывод о прогностической способности регрессионной модели. На основе экспериментальных и предсказанных данных биологической активности вычислен квадрат коэффициента корреляции (обозначенный как Q^2), который и характеризует истинную предсказательную силу уравнения.

Массив соединений, проявляющих активность AF *Verticilium dahliae* на хлопке, был разделен на два массива. Для данного вида активности построена регрессионная модель линейной зависимости активность-структура. Уравнение составлено с учетом семи дескрипторов, которые являются наиболее значимыми. Присутствие в уравнении других показателей не приводит к значительному изменению количественных параметров зависимости. Оптимальное число дескрипторов определено путем пошаговой проверки изменения коэффициента корреляции в зависимости от изменения числа рассматриваемых дескрипторов.

К этим дескрипторам относятся: средний молекулярный вес AMW , значение атомного Ван-дер-Ваальсового радиуса для атомов углерода Mv , значение атомной поляризуемости для атомов углерода Mr , количество атомов хлора nCl , топологический

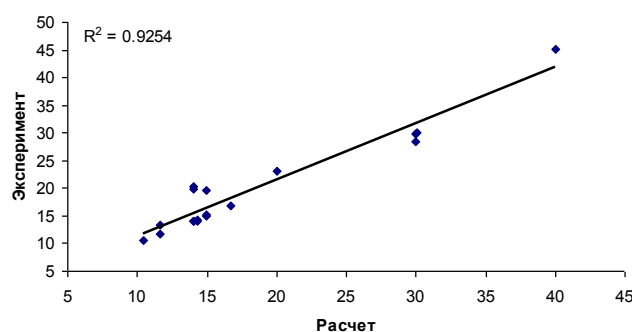


Рис. 6. Соотношение экспериментальных значений активности АФ для 1,2,3-тиадиазолов и рассчитанных по уравнению (1)

электронный дескриптор частично тяжелого заряда $PCWTe$, количество вращающихся связей RBN , относительный отрицательный заряд $RNCG$. Графическое изображение зависимости (уравнение (1)) представлено на рис. 6. Установлено, что уравнение (1), составленное для производных 1,2,3-тиадиазола, не подходит для производных 1,2,3-триазола.

$$\frac{1000}{100 - AF} = -130,63 - 8,77AMW + 352,76Mv - 93,96Mr + 12,16nCl + 1,33PCWTe - 0,06RBN + 269,86RNCG, n = 26, R^2 = 0,991, Q^2 = 0,917 \quad (1)$$

С использованием метода перекрестного оценивания были построены регрессионные модели линейной зависимости активность-структура для нескольких массивов. Так, для 1,2,3-триазолов, проявляющих активность *Verticillium dahliae* на хлопке (AF), было получено уравнение (2).

$$\frac{1000}{100 - AF} = -22,79 + 4,05RBN - 62,12RBF - 0,69nO - 1,25ARR + 0,78D - 19,73E_{НСМО}, n = 18, R^2 = 0,963, Q^2 = 0,910 \quad (2)$$

Для 1,2,3-тиадиазолов, проявляющих активность *Gibberella zeae* на пшенице (G), было получено уравнение (3).

$$\frac{1000}{100 - G} = -168,43 + 0,82D + 0,01E_{om} - 0,06nH + 200,66Me + 14,45nCl + 19,33Mr + 35,66Mv - 7,86AMV, n = 24, R^2 = 0,980, Q^2 = 0,872 \quad (3)$$

Для 1,2,3-триазолов, проявляющих активность *Gibberella zeae* на пшенице (G), было получено уравнение (4).

$$\frac{1000}{100 - G} = -168,42 - 2,11AMW - 3,98Mv + 53,64Mr + 160,25Me + 0,33nH + 0,05D - 0,02Ss, n = 18, R^2 = 0,960, Q^2 = 0,883 \quad (4)$$

Для 1,2,3-тиадиазолов, проявляющих активность *Fusarium oxysporum cuscumerinum* на огурцах (C), было получено уравнение (5).

$$\frac{1000}{100 - C} = 477,79 - 460,17AMW + 3,50Mv - 254,43Mr + 140,93nCl + 9,95Me, n = 26, R^2 = 0,930, Q^2 = 0,58 \quad (5)$$

Для 1,2,3-триазолов, проявляющих активность *Fusarium oxysporum cuscumerinum* на огурцах (C), было получено уравнение (6).

$$\frac{1000}{100 - C} = -342,69 + 0,003E_e + 0,113H_{обp} - 0,491nO + 2,716RBN - 4254,65E_{ВЗМО} - 4215,6\mu, n = 18, R^2 = 0,942, Q^2 = 0,910 \quad (6)$$

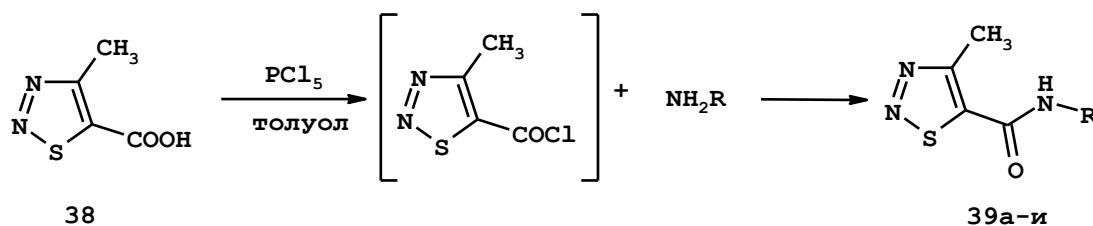
В построенных моделях хорошо коррелируются расчетные и экспериментальные значения биологической активности, что позволяет с вероятностью более 90% оценить способность других 1,2,3-тиадиазолов и -триазолов к проявлению биологической активности.

Для остальных видов активности QSAR уравнения составить не удалось. Это можно объяснить тем, что, вероятно, для количественной характеристики структур необходимо рассматривать другие дескрипторы, поскольку рассматриваемые нами дескрипторы в индивидуальном сравнении не давали коэффициента корреляции R^2 более 0,05. Для построения QSAR-модели такие значения неприемлемы.

Нами выявлено, что для 1,2,3-тиадиазолов и 1,2,3-триазолов характерен различный набор дескрипторов. Например, для 1,2,3-тиадиазолов важным является топологический дескриптор – количество атомов хлора в молекуле nCl . Кроме того, в каждом уравнении, полученном для тиадиазольного ряда, встречаются значение атомного Вандерваальсового радиуса для атомов углерода Mv и значение атомной поляризуемости для атомов углерода Mr . Для 1,2,3-триазолов в QSAR уравнении значимыми оказываются электронные дескрипторы: теплота образования, энергия ВЗМО, НСМО, потенциал ионизации μ .

Производные 1,2,3-тиадиазола как активаторы системной приобретенной устойчивости

Полученные уравнения QSAR позволили нам сделать прогноз, что амиды 4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоновой кислоты обладают малой фунгицидной активностью, близкой к нулю, поэтому их можно использовать в испытаниях в качестве активаторов системной приобретенной устойчивости (СПУ) растений.



39: $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}-3$ (а), $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}-4$ (б), $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-4$ (в), $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}-2$ (г), $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}-4$ (д), $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2-2, 6$ (е), $\text{C}_6\text{H}_3\text{Me}_2-2, 3$ (ж), $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}-4$ (з), $\text{C}_6\text{H}_4\text{OEt}-2$ (и)

Для испытаний биологической активности (фунгицидной и СПУ) необходимо было наработать ряд производных тиадиазол-5-карбоновой кислоты **39**. С этой целью нами проведены реакции ацилирования соответствующих аминов кислотой **38** в толуоле с PCl_5 . Так и получен ряд производных 1,2,3-тиадиазола **39а-и**. Выделенные соединения были идентифицированы с помощью ЯМР ^1H спектроскопии, масс-спектрометрии и ТСХ.

В университете Нанкая г. Тяньзинь, КНР, были проведены испытания фунгицидной активности и СПУ соединений **39а-и** при концентрациях 500, 100 и 10 мкг/мл.

Согласно экспериментальным данным нулевая фунгицидная активность подтвердилась для шести соединений **39г-и** из девяти испытанных. Три оставшихся тиадиазола **39а-в** показали низкую активность до 23%, что согласуется с данными QSAR, полученными ранее.

Единицы активности СПУ выражаются в сокращении роста культуры микроорганизмов, уменьшении размеров некротических пятен на листовых пластинках в сравнении с контрольным образцом.

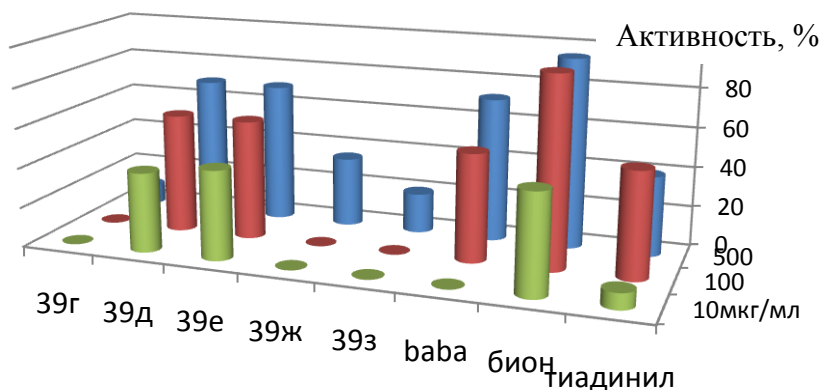


Рис. 7. Активность СПУ в отношении вируса табачной мозаики

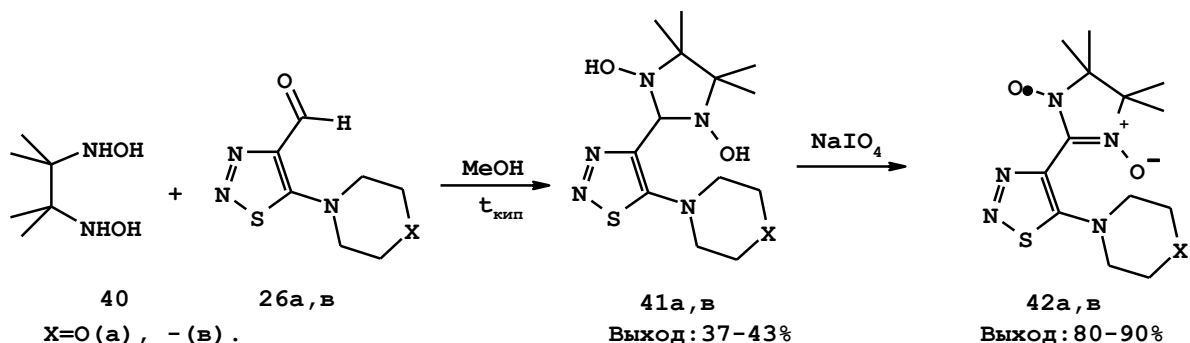
10 мкг/мл влияние веществ **39д,е** на СПУ растений соизмеримо с показателями биона и выше, чем у тиадинила и β-аминобутановой кислоты (рис. 7).

Таким образом, нами были установлены структуры тиadiaзолов, проявляющих низкую фунгицидную активность, на основе проведенного ранее QSAR анализа. Среди них выявлено два тиadiaзола, которые являются активаторами СПУ на уровне известных препаратов при низких концентрациях.

4. Свойства производных 1,2,3-тиadiaзол-4-карбальдегида

4.1. Синтез нитронилнитроксильных радикалов на основе 5-аминозамещенных 1,2,3-тиadiaзолов*

На основе полученных на предыдущем этапе альдегидов **31** был разработан метод синтеза нитронилнитроксильных радикалов на основе 5-аминозамещенных 1,2,3-тиadiaзолов **42**.



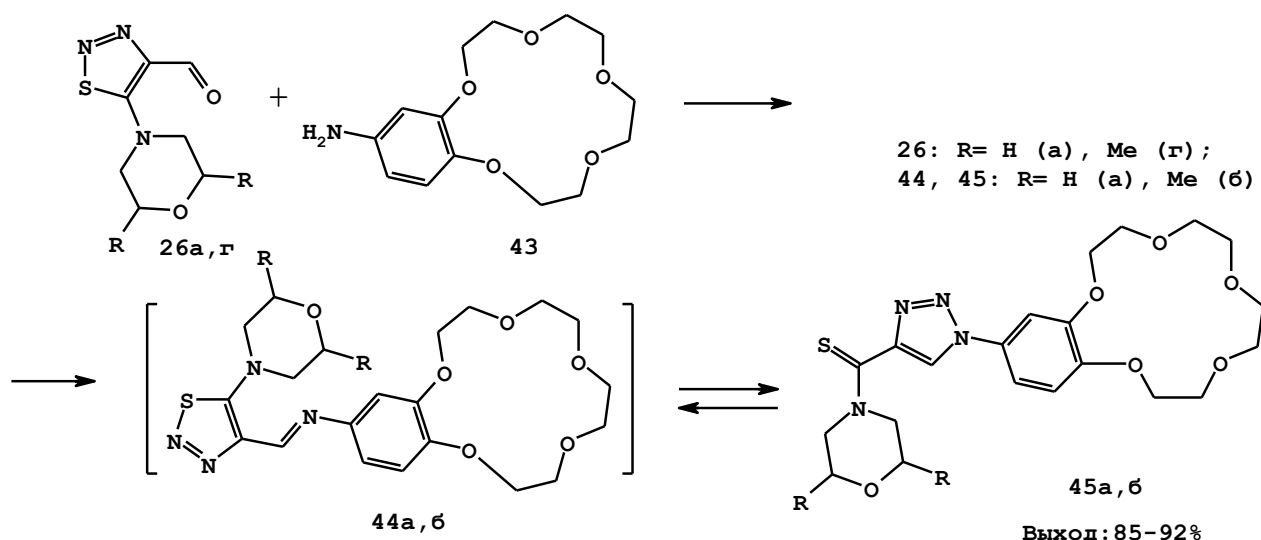
Так, при кипячении альдегида **26** и соединения **40** в метаноле в течение трех часов под аргоном в присутствии каталитических количеств H_2SO_4 получены имидазолидины **34**, которые при окислении NaIO_4 дают с количественным выходом нитронилнитроксильные радикалы **42**. Образование радикалов **42a,б** подтверждается данными элементного анализа. ЭПР спектр обоих соединений представляет собой типичный для нитронилнитроксильных радикалов квинтет – результат взаимодействия неспаренного электрона с эквивалентными ядрами азота ($S = 1$) имидазолинового цикла с константой СТВ $a_N = 7,40$ (**42a**) и 7,12 Гс (**42б**) в ацетонитриле. В УФ спектре поглощения обоих соединений содержится интенсивная полоса $\pi \rightarrow \pi^*$ перехода в районе 310-325 нм и полоса $n \rightarrow \pi^*$ перехода в районе 570 нм низкой интенсивности. ИК спектр обоих ради-

* Данный раздел сделан совместно с к.х.н. В.К. Хлесткиным, НИОХ им. Н.Н.Ворожцова СО РАН.

калов содержит полосу поглощения при 1618-1633 см⁻¹, характерную для валентных колебаний связи C=N подобных соединений.

4.2. Синтез и свойства 1,2,3-тиадиазола, содержащего краунэфир в положении 5 цикла

Возросший в последнее время интерес к макроциклическим соединениям обусловлен не только их значением для фундаментальной науки, но и возможным практическим применением в органическом синтезе в качестве сенсоров при мониторинге биологических систем и окружающей среды, селективных экстрагентов и переносчиков солей через липофильные мембраны для распознавания ионных пар. С целью создания рецептора для аминокислот нами синтезированы производные бензо-15-краун-5, содержащие 1,2,3-триазольный цикл с тиокарбамоильной группой, исследовано комплексообразование данных соединений с α -аминокислотами.



Для получения бензокраунэфиров, содержащих 1,2,3-триазольный цикл с тиокарбамоильной группой, мы использовали ранее изученную перегруппировку Корнфорта. Так, при взаимодействии 3-амино-бензо-15-краун-5 **43** с 5-морфолино-1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегидами **26a,г** были выделены индивидуальные соединения **45a,б** с хорошим выходом 85-92%. На основании спектров ЯМР продукту реакции была приписана структура 1-замещенных 1,2,3-триазол-4-карботиоамидов **45**. В спектре ЯМР ¹³C для этих соединений наблюдается сигнал атома углерода тиоамидной функции при 185 м.д.

Нами изучена жидкостная экстракция аминокислот из водной фазы в раствор хлористого метилена при помощи краунэфира **45a**. Установлено, что для L-глутаминовой кислоты константа экстракции ($K_{ex} = 4352 \text{ M}^{-1}$) значительно больше, чем для других α -аминокислот ($K_{ex} = 380 \div 1200 \text{ M}^{-1}$). Этот факт можно объяснить тем, что, вероятно, происходит координация карбомидной группы с гетероциклическим фрагментом бензокраунэфира **45a**.

Таким образом, исследование комплексообразующей способности 1,2,3-триазолсодержащих бензокраунэфиров показало, что они могут быть использованы в качестве рецепторов аминокислот.

Выводы

1. В ряду 1,2,3-тиадиазолов обнаружена новая трансформация с участием четырех атомов боковой цепи и потерей молекулы азота, приводящая к образованию производных фурана, содержащих тиоамидную группу, предложен механизм этой трансформации.
2. Впервые синтезирована гетероциклическая система 5,6-дигидро-[1,2,3]тиадиазоло[5,4-е][1,4]оксазепин-8(4H)-она внутримолекулярной циклизацией эфиров 5-гидроксиэтиламино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты. Установлено, что наличие заместителя (метильной, хлорметиленовой группы) у атома углерода гидроксиэтильного фрагмента не приводит к внутримолекулярной переэтерификации и образованию семичленных циклов.
3. Для получения новых 4-ацетил-1,2,3-тиадиазолов изучена обратимая перегруппировка 5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карботиоамидов в 5-амино-4-тиоацетил-1,2,3-тиадиазол. Показано, что равновесие сдвинуто в сторону карботиоамидов, полярные растворители увеличивают долю тиокетона.
4. Разработаны новые доступные методики получения неописанных ранее 1,2,3-тиадиазолов и 1,2,3-триазолов, среди которых обнаружены вещества, обладающие фунгицидной активностью.
5. Выявлено два тиадиазола, которые являются активаторами системной приобретенной устойчивости растений на уровне известных препаратов при низких концентрациях.
6. В результате биологических испытаний синтезированных веществ подтверждена целесообразность поиска новых биологически активных соединений в ряду 1,2,3-тиадиазолов.
7. На основе 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегида разработаны методы синтеза: нитронилнитроксильных радикалов, интересных с точки зрения магнитных и оптических свойств; а также бензо-15-краунов-5, содержащих 1,2,3-триазольный цикл с тиокарбамоильной группой, которые, как было показано, могут выступать в качестве экстрагентов α -аминокислот.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях*:

1. П.Е. Прохорова, Т.В. Глухарева, Л.В. Дюдя, Е.А. Алексеева, Ю.Ю. Моржерин. **Синтез и свойства 3-(4-тиокарбамоил-1,2,3-триазол-1-ил)бензо-15-краун-5**. *Известия РАН, серия химическая*. 2010. № 4. С. 848-850.
2. П.Е. Кропотина, Т.В. Глухарева, И.С. Исакова, Е.А. Алексеева, Ю.Ю. Моржерин. **Синтез 5,6-дигидро [1,2,3]тиадиазоло[5,4-е][1,4]оксазепин-8(4)-она**. *Химия гетероциклических соединений*. 2008. № 2. С. 300-301.
3. P.E. Kropotina, L.V. Dyudya, T.V. Glukhareva, Yu.Yu. Morzherin, V.A. Bakulev, K. van Hecke, L. Van Meervelt, W. Dehan. **A new ring transformation of 1,2,3-thiadiazoles into furan-2-carbothioamides**. *Mendeleev Communication*. 2006. Vol. 16, № 2. P. 76-77.
4. В.К. Хлесткин, Л.В. Дюдя, К.В. Малышева, П.Е. Кропотина, Т.В. Глухарева, Ю.Ю. Моржерин. **Нитронилнитроксильные радикалы на основе 5-амино-**

* До замужества фамилия автора Кропотина

- замещенных 1,2,3-тиадиазолов. *Вестник УГТУ-УПИ, серия химическая*, 2005. № 5(57). С. 131-134.
5. Т.В. Глухарева, Л.В. Дюдя, К.В. Малышева, П.Е. Кропотина, Т.А. Поспелова, В.А. Бакулев, Ю.Ю. Моржерин. **Синтез ди- и тризамещенных винилпроизводных 1,2,3-тиадиазола**. *Вестник УГТУ-УПИ, серия химическая*. 2004. № 7 (37). С. 64-65.
6. Т.А. Калинина, П.Е. Кропотина, Ю.Ю. Моржерин. **Перегруппировки и трансформации 1,2,3-тиадиазолов. Синтез производных 4-тиоамидов 1,2,3-тиадиазолов**. *Научные труды XVI Уральской международной конференции молодых ученых по приоритетным направлениям развития науки и техники*. 2009. Екатеринбург: УГТУ-УПИ. Том № 1. С. 106-107.
7. Т.А. Калинина, П.Е. Прохорова, Т.В. Глухарева, Ю.Ю. Моржерин. **Синтез и свойства производных 1,2,3-тиадиазол-4 карботиоамидов**. *Материалы XII школы-конференции по органической химии*, Суздаль 7-11 декабря 2009. С. 267-269.
8. П.Е. Кропотина, И.С. Исакова, Т.В. Глухарева, Ю.Ю. Моржерин. **Синтез 5,6-дигидро[1,2,3]тиадиазол[5,4-е]оксазепино-8-она**. *Научные труды XIII отчетной конференции молодых ученых ГОУ ВПО УГТУ-УПИ*. 2008. Часть 3. С.195-197.
9. П.Е. Кропотина, И.С. Исакова, Т.А. Калинина, Т.В. Глухарева, Ю.Ю. Моржерин. **Внутримолекулярная циклизация с образованием конденсированной системы 1,2,3-тиадиазол-оксазепин**. *Материалы XI школы-конференции по органической химии*. Екатеринбург: УрО РАН, ноябрь 2008. С. 399-401.
10. П.Е. Кропотина, К.В. Малышева, Т.В. Глухарева, Л.В. Дюдя, Ю.Ю. Моржерин. **Изучение взаимодействия 5-амино-1,2,3-тиадиазолов с эпихлоргидрином**. *Химия и химическая технология. Сб. научн. тр.* Екатеринбург: УГТУ-УПИ, 2006. С. 153-155.
11. П.Е. Кропотина, Т.В. Глухарева, Ю.Ю. Моржерин. **Синтез производных фурана, содержащих тиоамидную группу**. *Материалы Всероссийского смотра-конкурса «Эврика-2005»*, Новочеркасск. 2005. Часть 2. С. 56-60.

Список представленных на научные конференции докладов:

1. П.Е. Кропотина, Л.В. Дюдя, Т.В. Глухарева, В.А. Бакулев, Ю.Ю. Моржерин. **Новая перегруппировка в ряду 1,2,3-тиадиазолов. Синтез 3Н-пиразола**. *VII Школа-конференция по органической химии*. Екатеринбург, 6-11 июня 2004. С. 116.
2. L.V. Dyudya, P.E. Kropotina, T.V. Glukhareva, Yu.Yu. Morzherin, V.A. Bakulev. **New rearrangement of 1,2,3-thiadiazole**. *Scientific Advances in Chemistry: Heterocycles, Catalysis and Polymers as Driving Forces. 7th International Seminar*. Ekaterinburg, Russia, November 2-4 2004. P. 124.
3. П.Е. Кропотина, Л.В. Дюдя, Т.В. Глухарева, Ю.Ю. Моржерин. **Новая перегруппировка в ряду 1,2,3-тиадиазолов**. *VII Молодежная научная школа-конференция по органической химии*. Казань, 22-26 июня 2005. С. 321.
4. П.Е. Кропотина, Л.В. Дюдя, Т.В. Глухарева, Ю.Ю. Моржерин. **Синтез производных фурана**. *XV Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»*. Екатеринбург, 19 – 22 апреля 2005. С. 303.
5. Yu. Morzherin, L. Dyudya, P. Kropotina, K. Malysheva, T.V. Glukhareva. **New rearrangement of 1,2,3-thiadiazole. The synthesis of [1,2,3]thiadiazolo[5',4'-2,3]pyrido[2,1-c][1,4]oxazine**. *20th International Congress Heterocyclic Chemistry*. Palermo, Italia, July 31 – August 5 2005. P.171.
6. П.Е. Кропотина, Т.В. Глухарева, Ю.Ю. Моржерин. **Новая трансформация 1,2,3-тиадиазола как метод синтеза производных фурана, содержащих тиоамидную**

группу. IX Научная школа-конференция по органической химии. Москва, 11-15 декабря 2006. С.217.

7. П.Е. Кропотина, Л.В. Дюдя, Т.В. Глухарева, Ю.Ю. Моржерин. **Нитронилнитроксильные радикалы на основе 5-аминозамещенных 1,2,3-тиадиазолов.** XVI Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург, 19 – 22 апреля 2006. С. 297.

8. T.V. Glukhareva, P.E. Kropotina, M.F. Kosterina, J.I. Nein, E.V. Deeva, Yu.Yu. Morzherin. **4-(4-Thiocarbamoyl-1,2,3-triazol-1-yl)benzoannelated Crown Ethers as Amino Acid's Receptors.** 2nd International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry, Salice Terme. Pavia, Italy, June 24-27 2007. PSB16

9. И.С. Исакова, П.Е. Кропотина, Т.В. Глухарева, Ю.Ю. Моржерин. **Синтез и биологическая активность 1,2,3-тиадиазолов как SAR-активаторов.** X Молодежная конференция по органической химии. Уфа, 24-30 ноября 2007. С. 171.

10. И.С. Исакова, П.Е. Кропотина, Т.В. Глухарева, Ю.Ю. Моржерин. **Синтез 5,6-дигидро[1,2,3]тиадиазол[5,4-е]оксазепино-8-она.** XVIII Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург, 22 – 25 апреля 2008. С. 349-350.

11. Yuri Morzherin, P. Kropotina, I. Isakova, T. Glukhareva. **Ring transformation of 1,2,3-thiadiazoles into furans.** XXIIIrd European Colloquium on Heterocyclic Chemistry. Antwerpen, Belgium. 2008. P. 119.

12. Т.А. Калинина, П.Е. Кропотина, Т.В. Глухарева, Ю.Ю. Моржерин. **Синтез и перегруппировки 1,2,3-тиадиазолов.** XIX Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург, 27 – 29 апреля 2009. С. 247.

Подписано в печать

Бумага типографская

Уч.-изд. л. 1,7

Плоская печать

Тираж 120 экз.

Формат 60X84-1/16

Усл. печ. л. 1,39

Заказ

Редакционно-издательский отдел УГТУ-УПИ

Ризография НИЧ УГТУ-УПИ

620002, Екатеринбург, ул. Мира 19